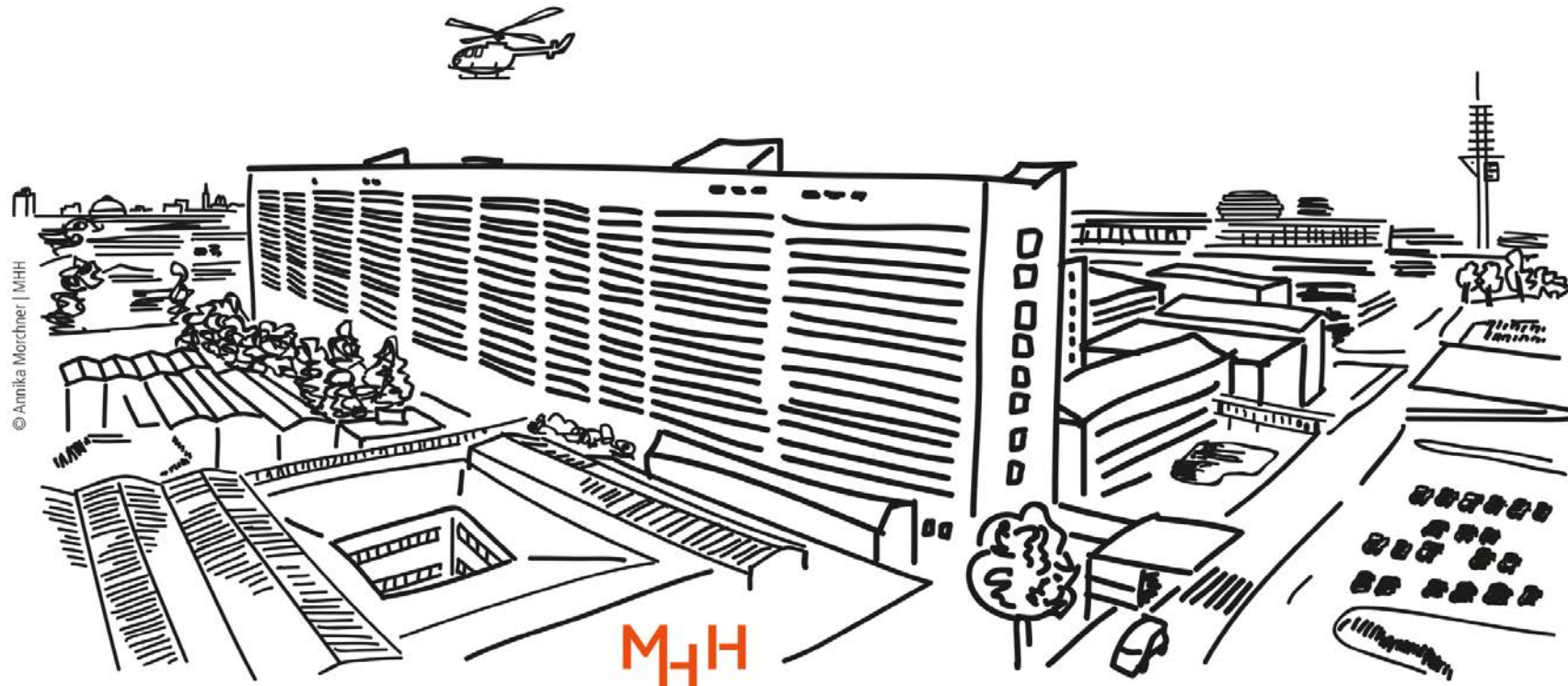


Die Aorta in der Familie- Genetik verstehen

Nataliya Di Donato
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover



© Annika Mörchner | MHH

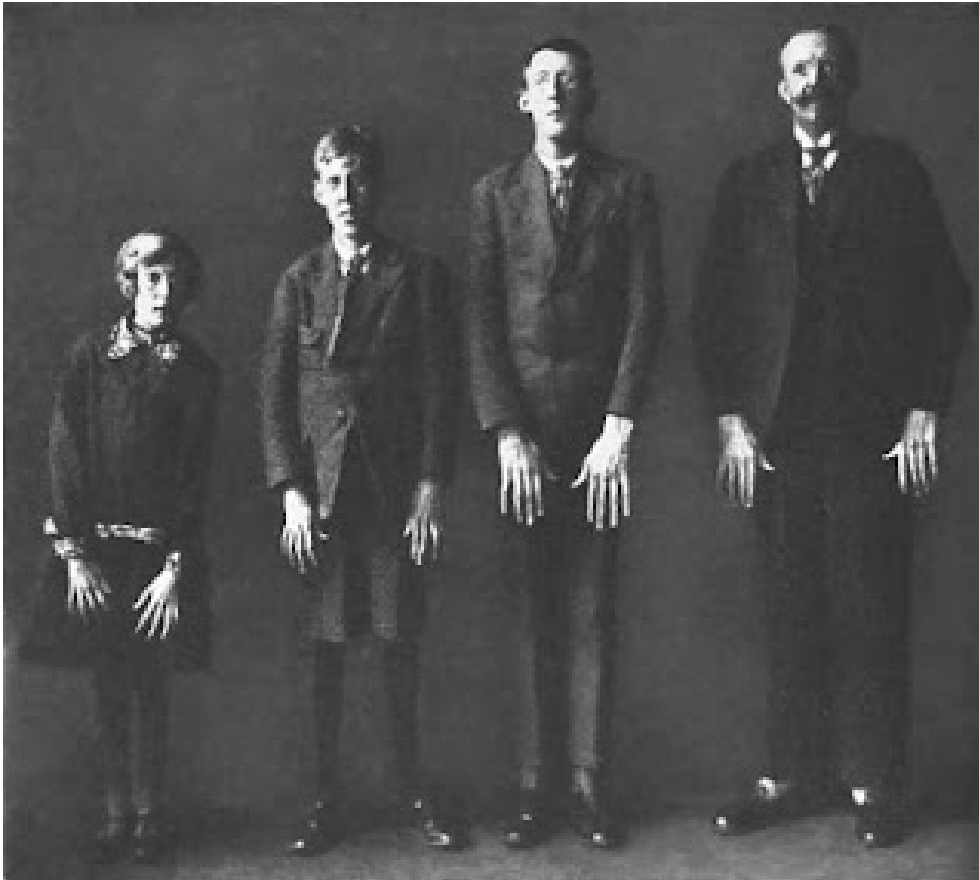
Erbliche Aortenerkrankungen: eine Gruppe von „seltenen Erkrankungen“



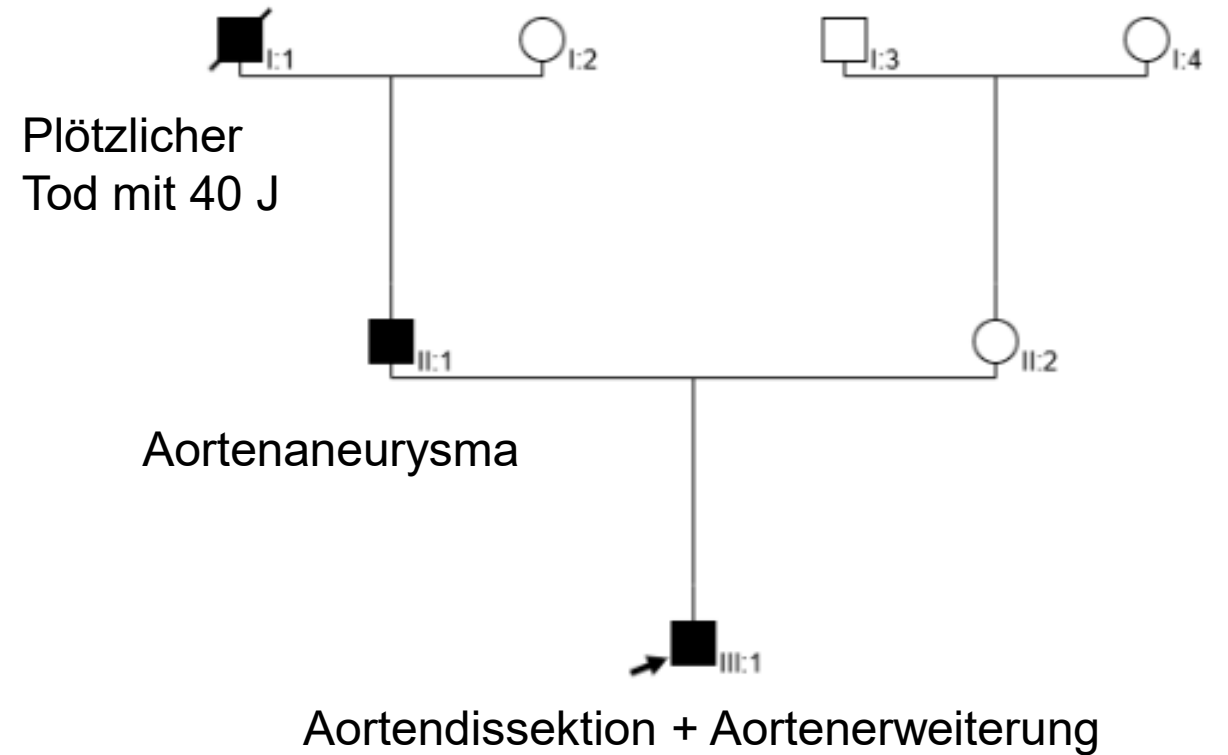
Source: Global Genes. <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/>

Frequenz erbliche
Aortenerkrankungen von
1:5.000 bis 1:10.000

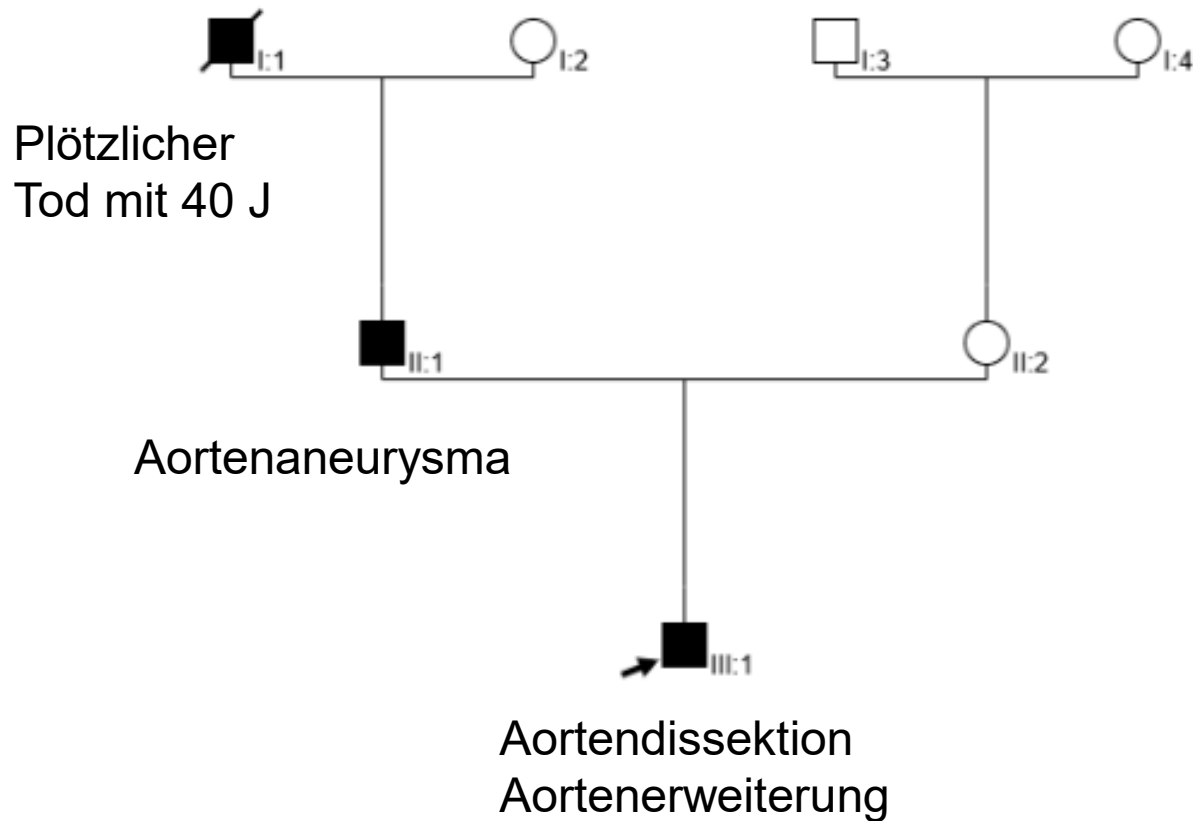
Wann erblich?



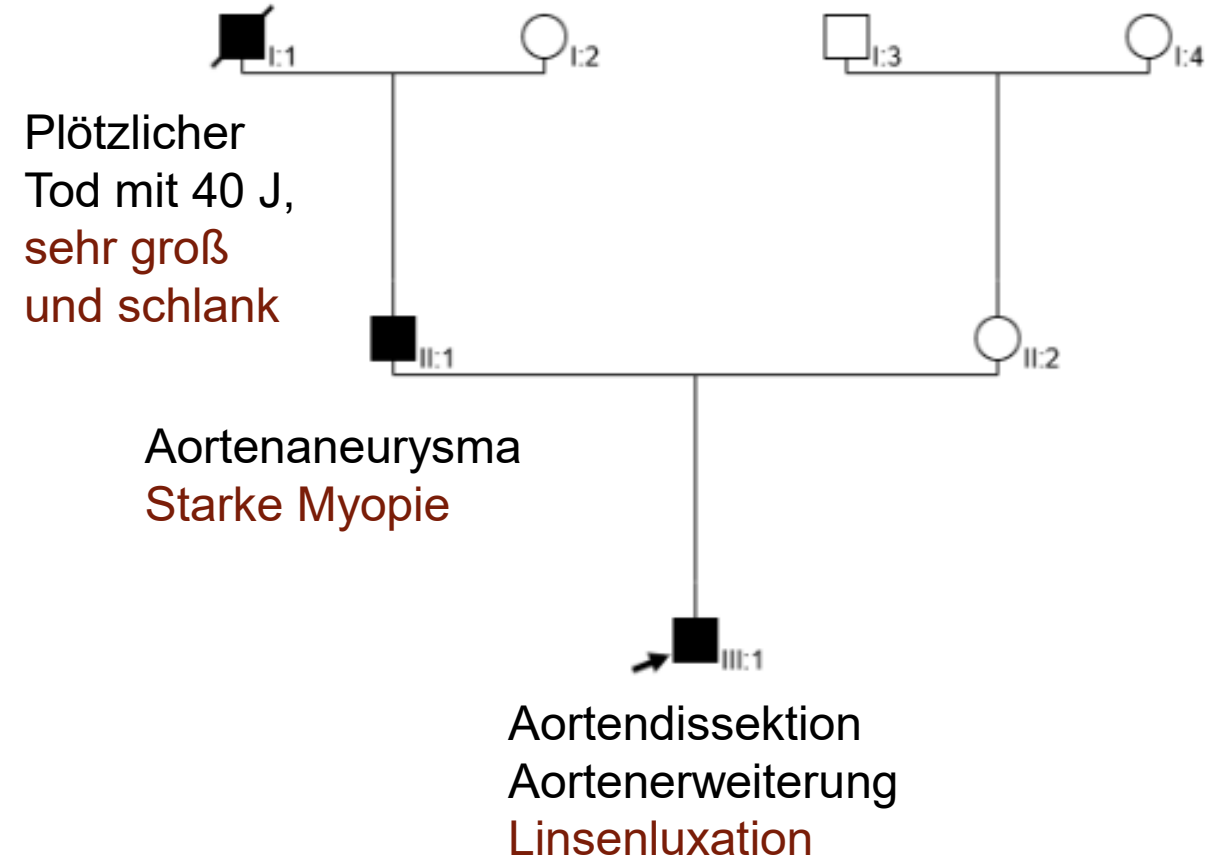
Archiv für Augenheilkunde, Band 104, 1931



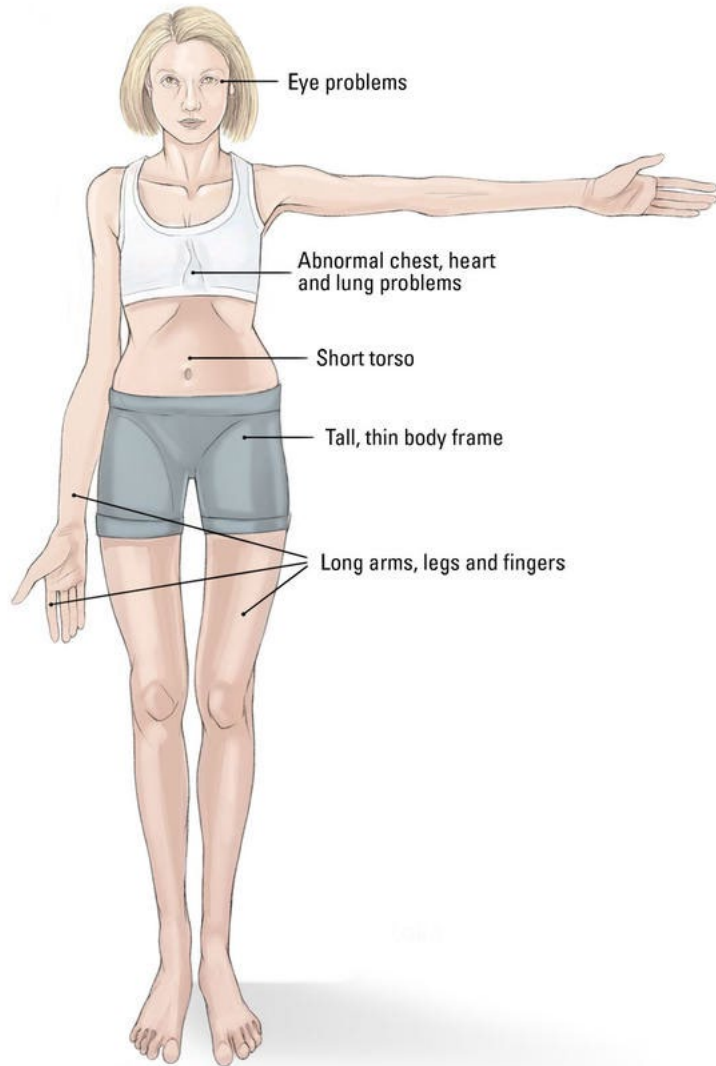
20–30% familiäre Fälle ohne weitere Auffälligkeiten



Häufig im Rahmen einer komplexen Erkrankung



Merkmale des Marfan-Syndroms



- Dysproportionaler Hochwuchs - Langgliedrigkeit
- Ectopia lentis - Linsendislokation
- **Thorakales Aortenaneurysma – Erweiterung der Aorta**



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

A asociación de afectados pola síndrome de Marfan xúntanse en Santiago

Merkmale des Loeys-Dietz-Syndroms

Loeys-Dietz
Syndrome Foundation

- Gesichtsauffälligkeiten wie Gaumenspalte oder Hypertelorismus (großer Augenabstand)
- Viele Aneurysmen, Gefahr für Dilatation schon im frühen Alter
- Krankheitshäufigkeit: 1: 1.000.000



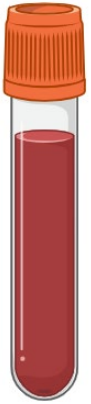
<https://www.loeysdietz.org/en/science-and-medicine/>

Genetische Ursachen

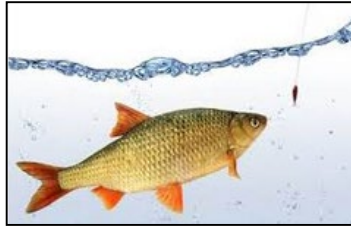
Syndrome	Beteiligte Gene
Marfan-Syndrom	<i>FBN1</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i>
Loeys-Dietz-Syndrom	<i>IPO8</i> <i>SMAD2</i> <i>SMAD3</i> <i>TGFB2</i> <i>TGFB3</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i>

Familiäre Aortenerkrankung	
<i>ACTA2</i> <i>COL3A1</i> <i>FBN1</i> <i>JAG1</i> <i>LOX</i> <i>MYH11</i> <i>MYLK</i> <i>NOTCH2</i> <i>PRKG1</i>	<i>SMAD2</i> <i>SMAD3</i> <i>TGFB2</i> <i>TGFB3</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i>

Wie wird getestet?



Eine Blutprobe reicht meist aus.



Einzelgenanalyse
FBN1

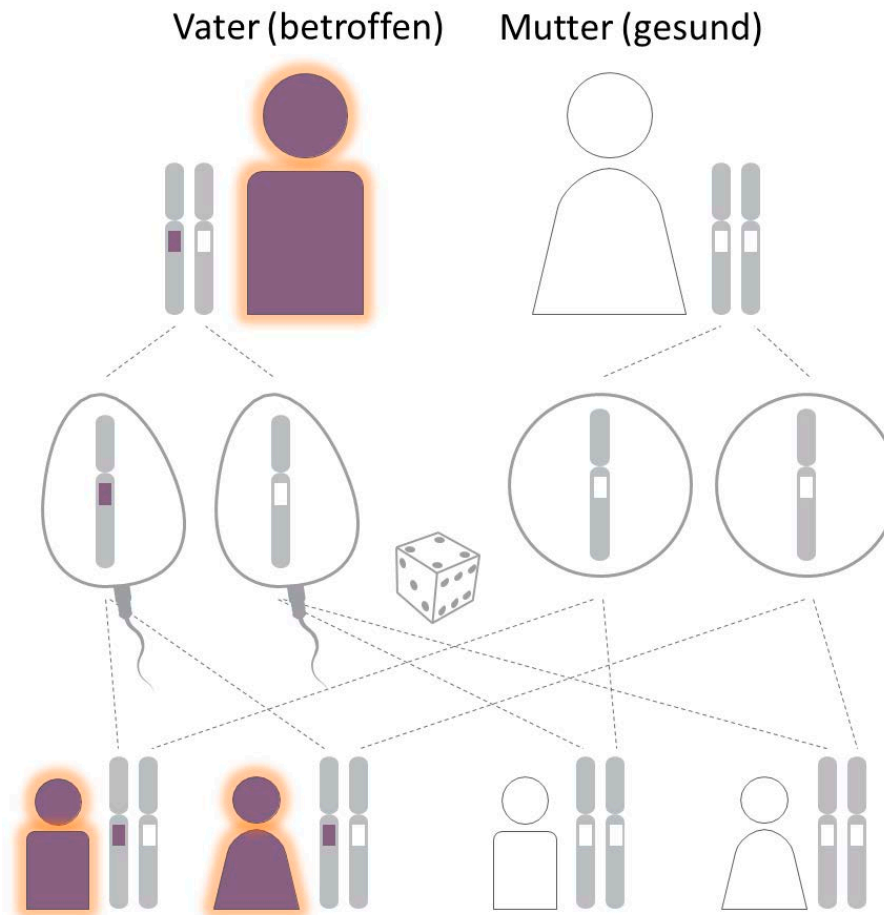


mehrere Gene gleichzeitig (Panel)
ACTA2, COL3A1, FBN1, JAG1, LOX, MYH11, MYLK, NOTCH2, PRKG1, SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2



das gesamte Erbgut
Whole Genome Sequenzierung

Wie wird die genetische Variante weitervererbt?

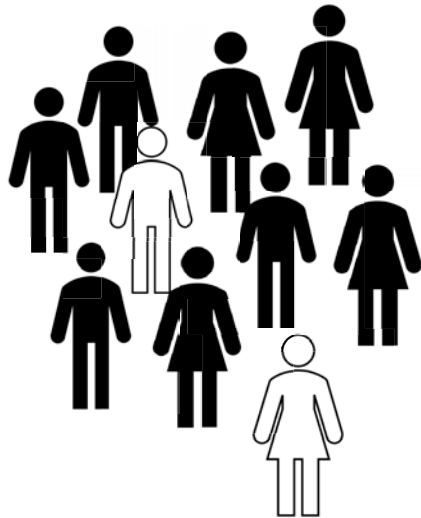


Die
Wahrscheinlichkeit
der Weitergabe liegt
bei jedem Kind bei

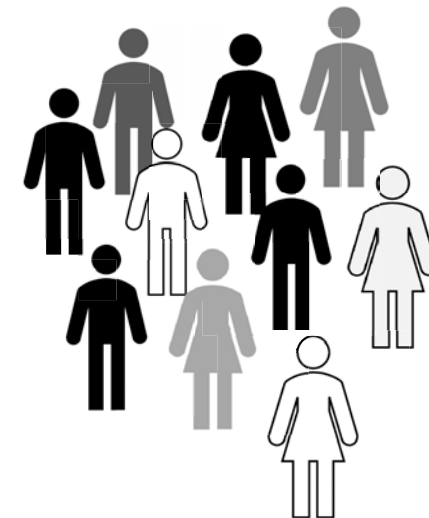
50%

Unvollständige Penetranz und Expressive Variabilität

Tritt es überhaupt auf?



Wie stark tritt etwas auf?



Warum wird manchmal keine Ursache gefunden?

Unser Wissen über die Erkrankung reicht **noch nicht** aus.

Was ist dann zu tun?

Die genetischen Daten können in ein paar Jahren erneut analysiert werden.

Bis dahin auf jeden Fall routinemäßige klinische kardiologische Untersuchung nötig.



Vorteile der Diagnosesicherung

Betroffene	Verwandte (z. B. Nachkommen/Geschwister)
• Diagnosestellung • optimale Behandlung und Früherkennungsuntersuchungen • prophylaktische Operationen	• Möglichkeit, entlastet zu werden • optimale der Behandlung und Früherkennungsuntersuchungen • prophylaktische Operationen

Vielen Dank!

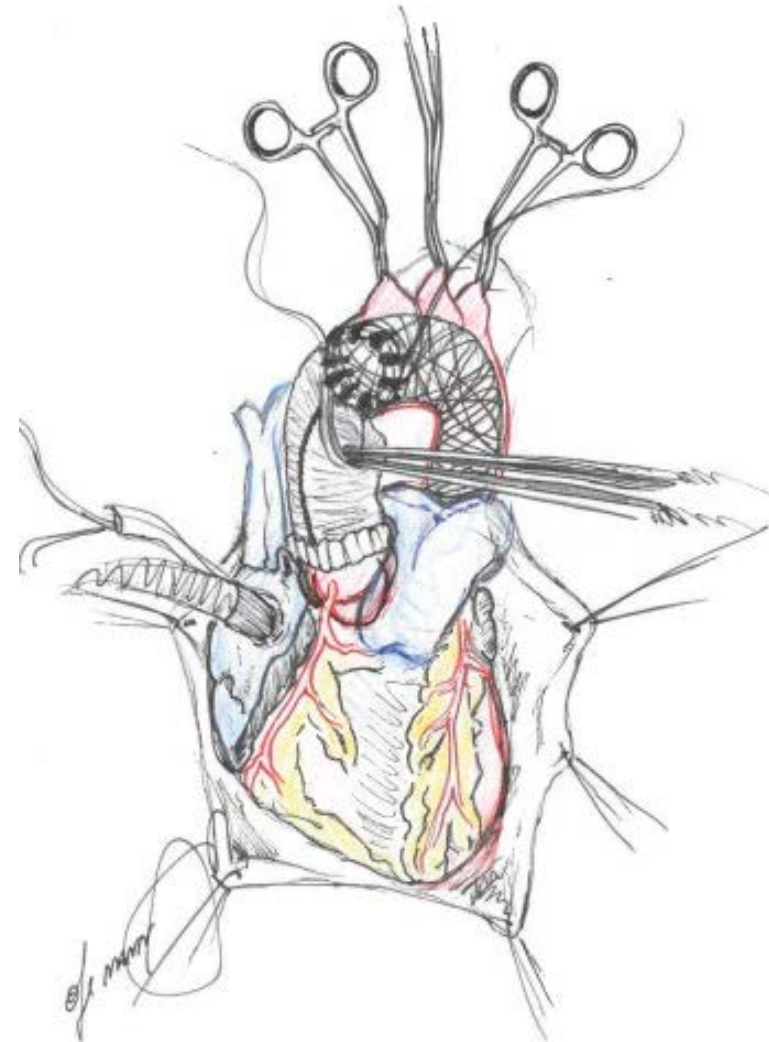


Institut für Humangenetik

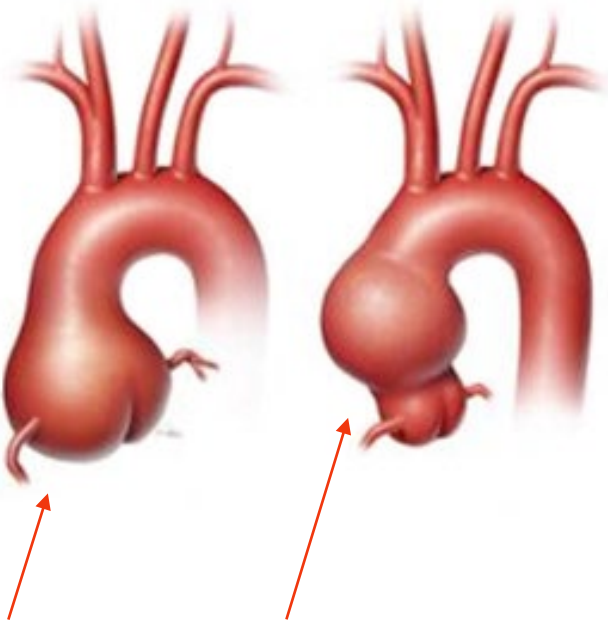
Direktorin:
Prof. Dr. med. Nataliya Di Donato

Email: didonato.office@mh-hannover.de
Tel.: +49 511 532-4523

- 10:00 – Begrüßung
10:30 Uhr **Dr. M. Arar**, Bereichsleiter Aorten Chirurgie
Prof. Dr. F. Lammert, Vizepräsident
Prof. Dr. B. Schmack, Leitender Oberarzt
- 10:30 – Bilder, Befunde, Entscheidungen – Der Weg zur OP
10:45 Uhr **Dr. E. Deniz**, Funktionsoberärztin Herzchirurgie
- 10:45 – Handwerk trifft Hightech – Operation an der Aorta
11:00 Uhr **Dr. M. Arar**, Bereichsleiter Aorten Chirurgie
- 11:00 – Endovaskulär – Wenn das Messer Pause hat
11:15 Uhr **Dr. V. Arar**, Assistenzärztin Gefäßchirurgie
- 11:15 – Die Aorta in der Familie – Genetik verstehen
11:30 Uhr **Prof. Dr. N. Di Donato**, Klinikdirektorin
Humangenetik
- 11:30 – Wie geht's weiter nach der Operation?
11:45 Uhr **Dr. F. Helms**, Assistenzarzt Herzchirurgie



Thorakale Aortenerkrankungen



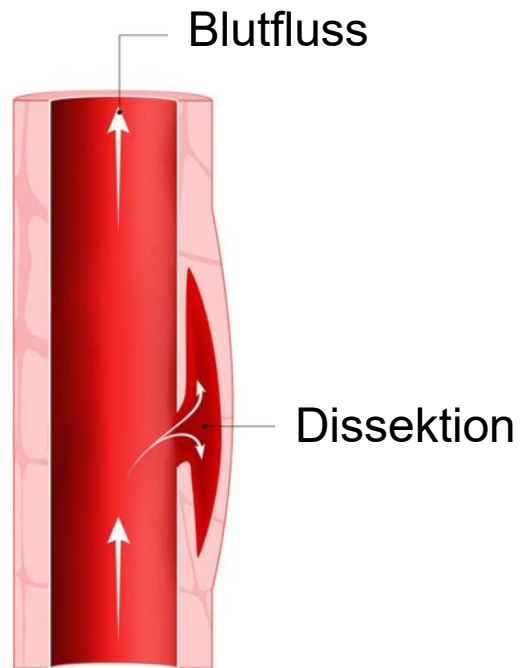
Aortenwurzel

aufsteigende Aorta

- Dauerhafte, lokale Erweiterung der Aorta
- Betrifft unterschiedliche Regionen wie Aortenwurzel, aufsteigende Aorta u.a.
- Diagnose per Ultraschall, CT, MRT

Thoracic aortic aneurysms involving the aortic root

Gefahr der Aortendissektion



Riss in der innersten Wandschicht der Aorta



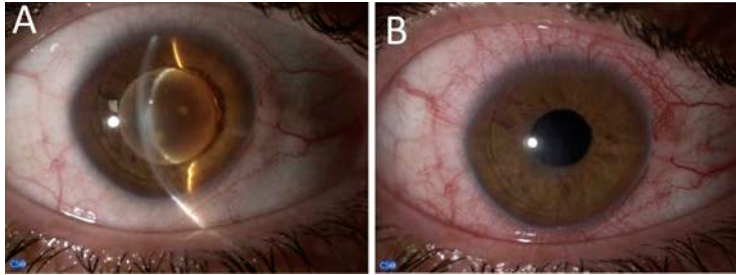
Blut fließt nun zwischen Schichten der Aortenwand



Akuter Notfall – Lebensgefahr



1. Merkmale des Marfan-Syndroms



Linsendislokation links



Arachnodaktylie – lange Finger durch vergrößerte Hand- und Fingerknochen

2. Merkmale des Ehlers-Danlos-Syndrom

Erbliche Bindegewebserkrankungen, charakterisiert durch:

- **Gelenküberbeweglichkeit**
- **überdehnbare Haut**
- **Häufige Ausrenkung von Gelenken (Ellenbogen, Knie)**
- **Schlechte Wundheilung**
- **Risiko für Dilatation der Aorta ascendens**
- Krankheitshäufigkeit: ca. 1:5.000

Weitere Symptome beim Ehlers-Danlos

- verletzliche Haut, Fragilität von Geweben
- Chronische, muskuloskelettale Schmerzen
- Gelenkschmerzen, (Sub-)Luxationen, Arthrose
- Chronische Erschöpfung/Müdigkeit
- Schlafstörungen
- Reizdarmsyndrom
- Autonome Dysfunktion

2. Merkmale des Ehlers-Danlos-Syndrom

Beighton score
Ehlers-Danlos Support UK
Registered Charity 1157027

Give yourself 1 point for each of the manoeuvres you can do, up to a maximum of 9 points

Can you bend your thumb back onto the front of your forearm?
left thumb 1 point
right thumb 1 point

Can you bend your knee backwards?
left knee 1 point
right knee 1 point

Can you put your hands flat on the floor with your knees straight?
1 point

Can you bend your elbow backwards?
right arm 1 point
left arm 1 point

Can you bend your little finger up at 90° (right angles) to the back of your hand?
left hand 1 point
right hand 1 point

MAKING OUR INVISIBLE VISIBLE

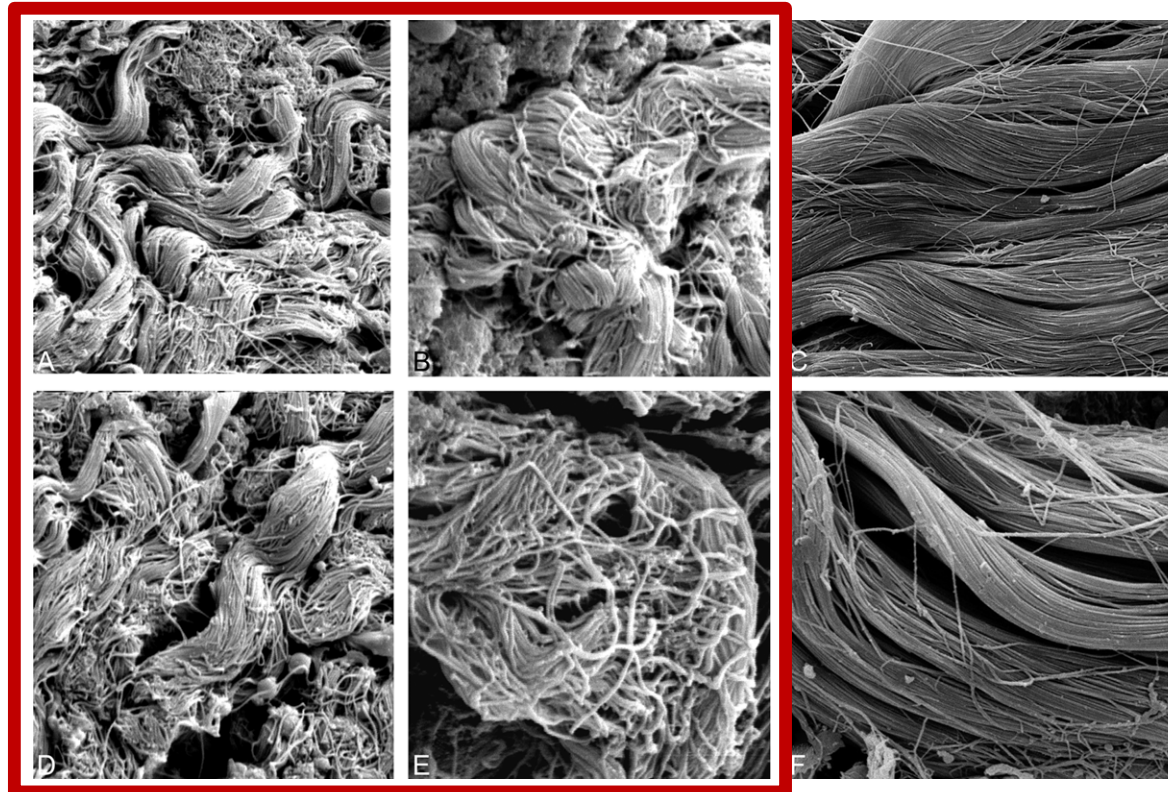
www.ehlers-danlos.org
T: 020 8736 5604

The poster features a yellow background with red borders. It includes several photographs of people performing specific physical tests: a person in a red shirt bending over to touch their feet, hands being bent backwards at the thumb, knee, and elbow, and a hand with the pinky finger bent at a 90-degree angle. Each test is accompanied by a text box asking if the person can perform the maneuver and a small badge indicating '1 point' for each successful attempt. The tests are for both the left and right sides of the body where applicable.

<https://www.ehlers-danlos.org/>

Das Bindegewebe unterscheidet sich deutlich

Elektronenmikroskopie
einer Hautbiopsie
einer Patientin mit EDS



Unauffällige Hautbiopsie

De Almeida et al., 2013, Am J Dermatopathology